



北京市海淀医院
(北京大学第三医院海淀院区)
Drug Information of Peking Haidian Hospital

药讯



2017年第6期

主办单位 北京市海淀医院药事管理与药物治疗学委员会
北京市海淀医院药剂科

目 录

药学文摘.....	- 1 -
二肽基肽酶 4 抑制剂药物相互作用的研究进展	- 1 -
超说明书用药与司法评判冲突的现状对策	- 7 -
不良反应.....	- 13 -
A Unique Case of Drug Interaction between Ticagrelor and Statin Leading to Acute Renal Failure.-	13
-	
药物警戒.....	- 18 -
加拿大评估列汀类降糖药的心力衰竭风险	- 18 -
加拿大警示非那雄胺的肌肉相关潜在严重不良反应风险	- 19 -
加拿大发布富马酸二甲酯肾损害潜在风险的评估结果	- 20 -
日本警示卡泊芬净的严重皮肤反应风险.....	- 21 -
WHO 关注列净类降糖药与生殖器瘙痒风险	- 21 -
药事管理.....	- 22 -
总局关于修订注射用脂溶性维生素（Ⅰ）等 5 个品种说明书的公告（2017 年第 140 号）	- 22 -
复方脂溶性维生素注射剂说明书修订要求.....	- 23 -
学习园地.....	- 24 -
偏心给药法（Eccentric Dose Therapy）	- 24 -
常用肠内营养制剂.....	- 26 -
1 例硝普钠临床应用引起的思考	- 27 -
科室文化.....	- 30 -
不忘初心，牢记使命为人民	- 30 -
继往开来，迎接建院七十年	- 30 -
完善自我，改革路上挑重担	- 31 -
全面出击，迎接挑战永争先	- 31 -
休闲益智.....	- 33 -
杂志征文.....	- 34 -

药学文摘

二肽基肽酶 4 抑制剂药物相互作用的研究进展

——摘自《中国药房》2017 年第 32 期

董洁^{1, 2*}, 汤道权², 肖冰心¹, 刘云¹, 李艳丽¹, 孙增先¹

(1. 连云港市第一人民医院/徐州医科大学附属连云港医院药学部, 江苏 连云港 222002; 2. 徐州医科大学药物分析教研室, 江苏 徐州 221004)

摘要 目的：了解二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂药物相互作用的研究进展。**方法：**查阅近年来国内外相关文献，就 DPP-4 抑制剂 药物相互作用的研究进行归纳和总结。**结果与结论：**DPP-4 抑制剂与大多数药物联用时罕见不良反应发生，无需调整剂量，如二甲双胍、磺脲类、噻唑烷二酮类、格列波糖等传统降糖药，他汀类降脂药，口服避孕药和地高辛等；兰索拉唑、莫沙必利能够增强 DPP-4 抑制剂的降糖效果；中药辣木提取物和大黄与 DPP-4 抑制剂存在药物相互作用，能够降低 DPP-4 抑制剂的疗效，临床联用 应谨慎对待；细胞色素 P450 (CYP) 3A4 底物或弱效抑制剂辛伐他汀、地尔硫 与 DPP-4 抑制剂联用时无需调整剂量，但与 CYP3A4 强效抑制剂酮康唑联用时，需按照低剂量给药。尽管 DPP-4 抑制剂与大多数药物联用具有较好的安全性，但仍需警惕其药物相互作用。

关键词 二肽基肽酶 4；二肽基肽酶 4 抑制剂；糖尿病；药物相互作用

糖尿病是临床常见的内分泌疾病，包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠糖尿病和特殊类型的糖尿病，其中约 90% 以上的患者属于 2 型糖尿病。二肽基肽酶 4 (Dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂能够通过抑制 DPP-4 酶活性，进而减少体内胰高血糖素样肽 1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) 的分解，促进胰岛 B 细胞分泌胰岛素。《中国 2 型糖尿病预防指南 (2013 年版)》将 DPP-4 抑制剂提升为 2 型糖尿病的二线治疗药物^[1]。目前，临床常用的 DPP-4 抑制剂主要有西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀和利拉利汀等，临床将 DPP-4 抑制剂与其他药物联用的情况日益增多，不良事件的报道也相继出现^[2]。鉴于此，笔者查阅近年来国内外相关文献，就 DPP-4 抑制剂药物相互作用的研究进行归纳和总结，以期为其临床应用提供参考。

1 DPP-4 抑制剂与口服降糖药的相互作用

1.1 二甲双胍

糖尿病是一种慢性、渐进性疾病，其首选的基础性治疗药物为二甲双胍^[1]。二甲双胍具有多种作用机制，包括延缓葡萄糖由胃肠道摄取，通过提高胰岛素的敏感性而增加外周葡萄糖利用，以及抑制肝、肾过度的糖原异生，且不降低非糖尿病患者的血糖水平，为单纯饮食控制及体育锻炼治疗无效的 2 型糖尿病患者的首选用药，特别是肥胖的 2 型糖尿病患者。如果二甲双胍单药治疗 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白（HbA1c）不能达标，则需在其基础上联用其他药物。DPP-4 抑制剂具有不会发生低血糖、不增加体质量等优点，研究显示西格列汀、维格列汀、沙格列汀和利拉利汀等与二甲双胍联用，并不需要调整剂量，且耐受性良好^[3-6]。Apaijai N 等^[7]的研究显示，维格列汀和二甲双胍均能改善胰岛素抵抗并减轻由缺血再灌注（Ischemia-Reperfusion, I/R）损伤引起的心肌损伤，但相较于单药治疗疗效更好，维格列汀联用二甲双胍可降低 2 型糖尿病患者心律失常评分和病死率。美国 FDA 批准了一种含利拉利汀和二甲双胍的复方制剂沙格列汀/二甲双胍复方缓释剂（Kombig-lyze XR），研究数据显示制成复方制剂后并未影响两种药物的生物利用度，但沙格列汀/二甲双胍复方缓释剂的长期降糖效果仍需进一步的研究证实^[8-9]。

1.2 其他传统降糖药

磺脲类、噻唑烷二酮类传统降糖药存在低血糖、体质量增加等副作用，临床将其与 DPP-4 抑制剂联用，以期获得更好的降糖效果。西格列汀、阿格列汀、利拉利汀与格列本脲、吡格列酮联用对药物的药动学并无明显影响^[10-12]。其中，Charbonnel B 等^[10]的研究评价了吡格列酮和格列本脲分别与阿格列汀联用的潜在药物相互作用。在随机、交叉的 I 期临床试验中，分别给予糖尿病患者的药物剂量为吡格列酮 45 mg，qd 和阿格列汀 25 mg，qd，完成为期 12d 的治疗；在非随机、单序列的 II 期临床试验中，给予糖尿病患者格列本脲 5 mg，qd+阿格列汀 25 mg，qd，完成为期 8d 的治疗。采集所有患者的血液和尿液样品测定上述药品的血药浓度和药动学参数，结果显示吡格列酮和格列本脲均可与阿格列汀联用，且不需要对联合治疗方案进行剂量调整。另外，Scheen AJ^[13]的研究显示，阿格列汀与吡格列酮联用时，阿格列汀能够缓解吡格列酮引起的 2 型糖尿病患者体质量增加的现象，但是联用对患者心力衰竭风险的影响仍有待进一步的研究讨论。

Yamaguchi M 等^[14]的研究纳入日本的 2 型糖尿病患者 24 例作为研究对象，观察了维格列汀与伏格列波糖联用的药物相互作用，从患者血液样品中测定维格列汀、DPP-4 酶活性、GLP-1、葡萄糖、胰岛素和胰高血糖素的稳态血浆浓度，结果发现两种药物联用并不影响维格列汀对 DPP-4 酶的活性抑制，但降低了维格列汀的血药浓度；与单独给药相比，联合给药提高了 GLP-1 活性，并降低了血糖水平，且患者耐受性良好。

2 DPP-4 抑制剂与降脂药的相互作用

2 型糖尿病是以高血糖为特征的代谢性疾病，且大部分患者伴随血脂异常，增加了 2 型糖尿病患者冠状动脉疾病的发生风险。2 型糖尿病患者的临床药物治疗在给予降糖药的同时，常需要联合降脂药以降低冠状动脉疾病的发生风险^[15]。

血浆中的胆固醇来源有外源性和内源性两种途径。外源性胆固醇主要来自食物，可通过调节食物结构来控制摄入量；内源性胆固醇则在肝合成，在肝细胞的细胞质中，由乙酸经 26 步生物合成步骤合成内源性胆固醇。羟甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 是该合成过程中的限速酶，能催化 HMG-CoA 还原为甲羟戊酸。HMG-CoA 还原酶抑制剂常与降糖药联用调节患者的血脂水平。Aquilante CL 等^[16]的研究纳入健康志愿者服用西格列汀和阿托伐他汀并观察其药动学参数，结果发现阿托伐他汀不影响西格列汀的药动学水平，且受试者对两种药物的联用显示出良好的耐受性。Graefe-Mody U 等^[17]的研究观察了利拉利汀和辛伐他汀的药物相互作用，结果显示利拉利汀不影响细胞色素 P450 (CYP) 3A4 底物的药动学特征，故在联用时无需调整利拉利汀的给药剂量。Bryzinski B 等^[18]的研究对沙格列汀与他汀类药物联用的安全性和有效性进行了评价，结果显示沙格列汀能够改善 2 型糖尿病患者的血糖控制水平，且患者具有良好的耐受性。

3 DPP-4 抑制剂与口服避孕药的相互作用

口服避孕药是生育期妇女常用的避孕药物，由人工合成的雌激素和孕激素配制而成，与 DPP-4 抑制剂联用时，两者对机体激素均会产生一定的影响。Upreti VV 等^[19]的研究观察了 20 名健康女性受试者服用沙格列汀和避孕药的相互作用，结果发现两种药物连续服用并未改变其药物稳态药动学参数，提示沙格列汀可以与口服避孕药联用，而无需调整剂量，受试者耐受性良好。Migoya E 等^[20]的研究观察了西格列汀与炔雌醇、炔诺酮联用 21d 后的药动学相互作用，研究发现西格列汀对短效口服避孕药炔雌醇和炔诺酮的药动学并无影响，不存在药物相互作用。Friedrich C 等^[21]的研究观察了利拉利汀对健康女性受试者口服避孕药炔雌醇或左炔诺孕酮的稳态药动学参数的影响，结果显示受试者在服用炔雌醇 30 g 或左炔诺孕酮 150 g 时联用利拉利汀，受试者均显示出良好的耐受性，且对口服避孕药的药动学参数影响并不具有统计学意义。因此，临床可将利拉利汀与口服避孕药联用于 2 型糖尿病患者的治疗。

4 DPP-4 抑制剂与中药的相互作用

近年来的研究显示，中药制剂具有调节糖脂代谢的作用，被广泛用于 2 型糖尿病的辅助治疗。辣木味辛、性微温，其提取物具有降糖之功效。Oluriche C 等^[22]的研究探讨了辣木提取物与西格列汀联用的效果，

结果显示, 辣木提取物和西格列汀均具有一定的降糖活性; 长期喂食糖尿病模型大鼠辣木提取物联合西格列汀, 大鼠的血糖呈先降低后上升的趋势; 另外, 两种药物联用能够延缓糖尿病模型大鼠的白内障发病时间, 但并不能阻止疾病进展, 也不能够改变视网膜的病理变化。大黄味苦、性寒, 具有降血糖之功效; 熟大黄及酒制大黄具有抗动脉粥样硬化及降血糖之功效^[23]。Gao J 等^[24]的研究探讨了沙格列汀与酒制大黄联用的药物相互作用, 结果发现, 酒制大黄在大鼠体内会降低沙格列汀的吸收率及生物利用度, 并增加沙格列汀在大鼠体内的清除率。由此, 临床建议糖尿病患者在使用 DPP-4 抑制剂的基础上加服降糖类中药, 需要谨慎对待。

5 DPP-4 抑制剂与其他药物的相互作用

5.1 地高辛

地高辛是中效强心苷类药物, 对心脏的作用表现为正性肌力作用, 减慢心率, 抑制心脏传导。He YL 等^[25]的研究探讨了地高辛联用维格列汀时对两者药动学参数的影响, 给药 7d 后测量的药动学参数显示, 联合给药未增加维格列汀的暴露量, 且维格列汀的达峰时间、半衰期、口服清除率等药动学参数变化均无统计学意义。因此, 地高辛与维格列汀联用时无需调整药物剂量。Friedrich C 等^[26]的研究显示, 利拉利汀与地高辛联用时, 地高辛的药动学参数变化无统计学意义, 且不会抑制与地高辛药动学相关的 P-糖蛋白或其他转运蛋白的表达, 且不影响地高辛对心房颤动及瓣膜病的疗效。因此, 利拉利汀与地高辛联用时均可按正常剂量服用。

5.2 胃肠道药物

Hao S 等^[27]的研究纳入糖尿病模型大鼠和健康受试者, 均进行口服葡萄糖 (75g) 耐量试验。糖尿病模型大鼠组中, 喂食兰索拉唑联合西格列汀较单用西格列汀能显著增加大鼠的葡萄糖耐量、血浆胰岛素和 C-肽水平; 健康受试者中, 兰索拉唑联合西格列汀的降糖效果显著优于单用西格列汀, 且受试者体内胰岛素水平显著高于单用西格列汀。Nonogaki K 等^[28]的研究显示, 促进乙酰胆碱的释放并刺激胃肠道发挥促动力作用的选择性 5-羟色胺 4 (5-HT₄) 受体激动剂莫沙必利与阿格列汀联用时, 能够显著提高大鼠体内 GLP-1 的活性及葡萄糖耐量, 提示莫沙必利能够增强阿格列汀的降糖效果, 其确切机制和临床意义有待进一步的观察和验证。

5.3 CYP 底物或抑制剂

沙格列汀通过 CYP3A4/5 代谢生成 5-羟基沙格列汀, CYP3A4/5 强抑制剂和强诱导剂能改变沙格列汀及其代谢物的药动学。Patel CG 等^[29]的研究探讨了沙格列汀与 CYP 底物或抑制剂辛伐他汀、地尔硫和酮康唑的药物相互作用, 结果显示沙格列汀与 CYP3A4 底物或弱效抑制剂联用时无需调整剂量, 但与 CYP3A4

强效抑制剂（如酮康唑）联用时需要按照低剂量给药。

6 结语

新型降糖药 DPP-4 抑制剂具有降糖效果确切、不产生低血糖、不增加体质量等特点，临床应用广泛，且品种日益增多，DPP-4 抑制剂与其他药物的相互作用逐渐受到临床关注。DPP-4 抑制剂与大多数药物联用时罕见不良反应，无需调整剂量，如二甲双胍、磺脲类、噻唑烷二酮类、格列波糖等传统降糖药，他汀类降脂药，口服避孕药和地高辛等；兰索拉唑、莫沙必利能够增强 DPP-4 抑制剂的降糖效果；中药辣木提取物和大黄与 DPP-4 抑制剂存在药物相互作用，能够降低 DPP-4 抑制剂的疗效，临床联用应谨慎；CYP3A4 底物或弱效抑制剂辛伐他汀、地尔硫革与 DPP-4 抑制剂联用时无需调整剂量，但与 CYP3A4 强效抑制剂酮康唑联用时，需按照低剂量给药。尽管 DPP-4 抑制剂与大多数药物联用具有较好的安全性，但仍需警惕其药物相互作用。

参考文献

- [1] 纪立农, 翁建平, 陆菊明, 等. 中国 2 型糖尿病防治指南: 2013 年版[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22 (8) : 2-42.
- [2] Bhome R, Penn H. Rhabdomyolysis precipitated by a sita- gliptin-atorvastatin drug interaction[J]. Diabet Med, 2012, 29 (5) : 693-694.
- [3] Mistry GC, Bergman AJ, Zheng W, et al. Sitagliptin, an dipeptidyl peptidase- 4 inhibitor, does not alter the phar- macokinetics of the sulphonylurea, glyburide, in healthy subjects[J]. Br J Clin Pharmacol, 2008, 66 (1) : 36-42.
- [4] He YL, Sabo R, Picard F, et al. Study of the pharmacoki-netic interaction of vildagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes[J]. Curr Med Res Opin, 2009, 25 (5) : 1265-1272.
- [5] Boulton DW, Smith CH, Li L, et al. Bioequivalence of sa- xagliptin/metformin extended- release (XR) fixed- dose combination tablets and single-component saxagliptin and metformin XR tablets in healthy adult subjects[J]. Clin Drug Investig, 2011, 31 (9) : 619-630.
- [6] Graefe-Mody EU, Padula S, Ring A, et al. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic and pharma- codynamic interactions between the DPP- 4 inhibitor lina-gliptin and metformin in healthy subjects[J]. Curr Med Res Opin, 2009, 25 (8) : 1963-1972.
- [7] Apaijai N, Chinda K, Palee S, et al. Combined vildagliptin and metformin exert better cardioprotection than

- mono- therapy against ischemia-reperfusion injury in obese-insu- lin resistant rats[J]. PLoS One, 2014, 9 (7) : e102374.
- [8] Metzmann K, Schnell D, Jungnik A, et al. Effect of food and tablet-dissolution characteristics on the bioavailability of linagliptin fixed-dose combination with metformin : ev-idence from two randomized trials[J]. Int J Clin Pharma- col Ther, 2014, 52 (7) : 549-563.
- [9] Scheen AJ. Linagliptin plus metformin : a pharmacokinet-ic and pharmacodynamic evaluation[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2013, 9 (3) : 363-377.
- [10] Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safe- ty of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 dia- betes inadequately controlled with metformin alone[J]. Di-abetes Care, 2006, 29 (12) : 2638-2643.
- [11] Patel CG, Kornhauser D, Vachharajani N, et al. Saxa- gliptin, a potent, selective inhibitor of DPP- 4, does not alter the pharmacokinetics of three oral antidiabetic drugs (metformin, glyburide or pioglitazone) in healthy sub-jects[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13 (7) : 604-614. [12] Graefe- Mody U, Rose P, Ring A, et al. Assessment of the pharmacokinetic interaction between the novel DPP-4 inhibitor linagliptin and a sulfonylurea, glyburide, in healthy subjects[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2011, 26 (2) :123-129.
- [13] Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical evaluation of the alogliptin plus pioglitazone combination for type 2 dia-betes[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015, 11 (6) : 1005-1020.
- [14] Yamaguchi M, Saji T, Mita S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of vildagliptin and voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2013, 51 (8) : 641-651.
- [15] Dugani SB, Akinkuolie AO, Paynter N, et al. Associa- tion of lipoproteins, insulin resistance, and rosuvastatin with incident type 2 diabetes mellitus : secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. JAMA Cardiol, 2016, 1 (2) : 136-145.
- [16] Aquilante CL, Wempe MF, Sidhom MS, et al. Effect of ABCB1 polymorphisms and atorvastatin on sitagliptin pharmacokinetics in healthy volunteers[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69 (7) : 1401-1409.
- [17] Graefe-Mody U, Huettner S, Stahle H, et al. Effect of lina- gliptin (BI 1356) on the steady-state pharmacokinetics of simvastatin[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2010, 48 (6) : 367-374.
- [18] Bryzinski B, Allen E, Cook W, et al. Saxagliptin effica- cy and safety in patients with type 2 diabetes receiving concomitant statin therapy[J]. J Diabetes Complications, 2014, 28 (6) : 887-893.
- [19] Upreti VV, Hsiang CB, Li L, et al. Effect of saxagliptin on the pharmacokinetics of the active components

of Or- tho- Cyclen®, a combined oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate, in healthy women[J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14 (12) : 1155-1157.

[20] Migoya E, Larson P, Bergman A, et al. Sitagliptin, a di- peptidyl peptidase-4 inhibitor, does not affect the pharmacokinetics of ethinyl estradiol or norethindrone in healthy female subjects[J]. J Clin Pharmacol, 2011, 51 (9) : 1319- 1325.

[21] Friedrich C, Port A, Ring A, et al. Effect of multiple oral doses of linagliptin on the steady- state pharmacokinetics

超说明书用药与司法评判冲突的现状与对策

——摘自《中国药房》 2017 年第 28 期

邓 斌^{1*}, 韦炳华¹, 洪晓丹¹, 唐 蕾¹, 符忠^{2#}

1. 中山大学附属第一医院药学部, 广州 510080

2. 广东经纶律师事务所, 广州 510620

摘 要 目的: 为规范和保障超说明书用药提出建议。**方法:** 通过实地采访药师和律师团队, 分析超说明书用药在国内外司法实践中的现状, 并提出相关对策。**结果与结论:** 目前, 我国的法律法规并未建立超说明书用药的机制; 仅在零星条款中有“特殊情况”的表述, 但也缺乏解释; 医疗纠纷司法实践中, 法官对各类参考依据, 如权威部门编写的诊疗常规和指南、统编医学教材、临床路径、医疗机构内部规章等的合法性存在不同认定; 以鉴代审的司法环境也令超说明书用药不能被公正裁决。美国等 6 国立法允许合理的超说明书用药, FDA 要求超说明书用药必须是为了患者利益而非临床试验并保障患者知情权。我国应确立超说明书用药的权威规范、规定科学的鉴定程序、立法保障患者的知情同意, 医疗机构应制订相应管理制度和流程来规范医疗行为, 从而保障超说明书用药符合医患双方利益。

关键词 超说明书用药; 医疗纠纷; 司法实践

超说明书用药是指在说明书规定的适应证、给药方法、给药剂量及使用人群以外的用药^[1], 在国内外临床中较为常见, 国内涉及超说明书用药的医疗损害纠纷案件也时有报道。医学界多认为超说明书用药是临

床需要，基本因患者病情所需而难以避免，同时在某种程度上促进了药物治疗学的发展，具有合理性^[2]；而法学界从立法精神出发亦不反对符合患者利益的超说明书用药，但更关注其行为的合法性和规范性^[3]，目前相关案例裁决涉及超说明书用药者基本上是负面结果；药品行政监督部门也以药品说明书为主要执法依据，超说明书用药可能面临行政查处等风险。因此，笔者通过实地访问药师和律师团队，总结国内相关法律现状，参考国外做法，为规范国内超说明书用药提供建议与参考。

1 相关法律概念

1.1 药品说明书应属于技术性资料

《药品说明书和标签管理规定》明确规定药品说明书由国家食品药品监督管理总局（CFDA）予以核准，且在《中华人民共和国侵权责任法》（以下简称《侵权责任法》）实施后，与药品有关的纠纷中药品说明书是主要评判标准，司法实践中视同为“法律法规”。但药品说明书从编制主体、制定公布程序均不符合法律行政规范要求，而更符合《标准化基本术语》中对“技术标准”的定义^[4]，其本质应属于技术性资料^[5]。

1.2 药品说明书的约束力

尽管法律属性存有争议，但相关规章条款已明确药品说明书的特殊地位。2007 年原卫生部颁布的《处方管理办法》规定医师应当按照诊疗规范、药品说明书开具处方。2010 年《医院处方点评管理规范（试行）》规定有用药不适宜情况（如适应证不适宜）的应当判定为用药不适宜处方。两者均属于强制性规范。

药品说明书经 CFDA 核准，产生了类似法律行政规范的更为细致直接的约束。按说明书用药的安全有效性已经过长期实践证实，而超说明书用药本质上为探索性治疗，即使有理由超用法用量使用也难以避免主观性及不确定性，具有潜在风险，在诉讼中会根据《处方管理办法》相应罚则判为败诉。但是，过于提高药品说明书的约束力，可能导致部分患者得不到合理有效的治疗。

1.3 诊疗规范更具指导意义

《处方管理办法》明确将诊疗规范作为临床用药的首要依据。诊疗行为具有无法预知性、高风险性、疗效不确定性以及侵袭损害性，这使民众更强调药品说明书的约束力，关注诊疗行为的规范化。根据《医疗机构药事管理规定》，医疗机构应当遵循有关药物临床应用指导原则、临床路径、临床诊疗指南和药品说明书等合理使用药物。在临床上，诊疗指南相对于药品说明书更有指导意义^[5]。

2 超说明书用药在国内司法实践的现状

2.1 国内尚无规范机制

超说明书用药通常经过大量研究报道，部分已成为推荐标准，业内也存在共识，但我国法律法规并未

建立超说明书用药的机制。

超说明书用药有不同的名称表述，但原卫生部和国家卫生和计划生育委员会、药品行政监督管理部门均未在正式会议、内部规范文件或部门规章中对“超说明书用药”进行界定和定义，从而造成法理依据缺失，行为无规范性。《侵权责任法》中规定：患者有损害，因医疗机构违反法律、行政法规、规章以及其他有关诊疗规范的规定，推定医疗机构有过错。医疗机构需倒置举证证明诊疗行为合法合规。鉴于超说明书用药在我国法律、规章及卫生监督部门无行文规范，加上药品说明书的约束力过大，根据《侵权责任法》的规定，医疗机构一旦超说明书用药就已经陷入推定过错的被动境地。

2.2 仅有零星条款表述“特殊情况”

《处方管理办法》规定：药品用法用量应当按照药品说明书规定的常规用法用量使用，特殊情况需要超剂量使用时，应当注明原因并再次签名。众多学者据此认为超说明书用药有法理依据，然而该款目的是规范处方书写，严格上不能视为超说明书用药的法理依据。此规定只限定于超剂量方面的“特殊情况”，对“特殊情况”也没有解释和列举，医师依然无法准确把握处方上限，医疗行为的特殊情况是否能免责也需经法院审查。“特殊情况”对比 2010 年《侵权责任法条文说明、立法理由及相关规定》中对“紧急情况”的规定可解读为从时间和事项上关系患者的生死存亡，而且生命垂危是正在发生和实际存在的情况^[6]，这种情况下超常规诊疗行为是允许的，但“紧急情况”的要求更为严格。临床中，超说明书用药时患者基本不处于垂危状态，合理限度难以界定，从免责条款分析，超说明书用药属于违法行为。

2.3 各类参考依据的合法性各异

司法评判中作为依据的诊疗规范基本上是权威部门编写的常规诊疗和指南。例如，2006 年中华医学会受原卫生部委托组织其专业委员会编写了《临床诊疗指南》《临床技术操作规范》，人民卫生出版社陆续出版各专业分册，得到了各方认同^[7]。

统编的医学教材记载的药品用法也应成为诊疗规范和司法裁判的依据之一。不过教科书内容主要为基本原则，前瞻性和详尽性较差，基本不能作为超说明书用药的参考依据。非权威部门的诊疗规范、非核心期刊介绍的超药品说明书用法及国外说明书用法也不作为法庭评审依据^[8]。

临床路径是诊疗过程标准化管理的质量控制工具，按临床路径用药可加强临床治疗的风险控制。然而临床路径不能覆盖全部病种，进入临床路径的患者出现严重并发症时需退出当前临床路径，路径外的超说明书用药便脱离了临床路径管理范围。

医疗机构内部规章制度和行业专家共识的超说明书用药意见，不产生法律效力^[9]。医疗机构和行业专家作为药品的使用者，法定义务是遵守《中国药典》和药品说明书，法律也没有授予其制定药品标准和改变药品使用方法的权力。在没有卫生监督部门授权制订发布的前提下，司法将会认定遵循专家共识的超说明

书用药是违法行为。

有观点认为卫生行政部门颁布的等级医院评审标准内容中有要求医院针对超说明书用药拟定相关管理制度，医院据此制订相应制度后可以实施超说明书用药。但此评审文件仅为医院的内部管理文件，在法律效力上不能与《中华人民共和国药品管理法》《处方管理办法》等法律相对抗，也难于被司法界认同。

2.4 以鉴代审的司法环境堪忧

《侵权责任法》实施后，基本由司法鉴定机构组织法医人员对医疗行为进行鉴定。多数法医人员虽有基本的医学知识，但临床实践经验不足，即使有临床专家听证，在法律上也属于间接专家证言。多数鉴定机构的结论基本是照抄病历描述医疗行为，缺乏针对性的分析评价，有些观点较片面，明显与实践脱节。司法实践中倾向于认为医学会的鉴定结论比司法鉴定更具专业性和科学性，法院审判人员亦认为应优先委托医学会对医疗行为进行组织鉴定^[10]。患方倾向于司法鉴定机构意见，而医疗机构属意医学会鉴定结果。医疗纠纷案件最终判决中法院大多采信司法鉴定结论。司法对有分歧的专业意见应审慎辨析，鉴定结论应审查才能采信。

我省高级法院委托鉴定中，要求对医疗过错与损害结果的参与度进行鉴定，极易造成侵权案件中的过错要件和因果关系要件托付鉴定机构代行认定。法院实际判决也基本采信较高参与度比例来判决医疗机构所占责任。法律上“过错过失”应由法官考量^[11]，如果未审查就照单全收，等于把审判权完全交给鉴定机构。

由于司法审查鉴定结论流于形式，司法鉴定也存在通过笼统地“违反注意义务”来认定医疗行为过失过错的现象。法理上以“注意义务”评判医疗行为时，除了医疗制度外，更多时候需结合医疗水平、地域性因素、紧急性因素等进行考量，保证司法裁决的公正，诉讼中判断是否违反法定“注意义务”的职权应只属于法官。

3 国外在超说明书用药方面的实践

目前，美国、德国、意大利、荷兰、新西兰和日本等 6 国立法允许合理的超说明书用药；共有 10 国的政府部门或学术组织发布了相关指南和建议^[12]。世界卫生组织公布的合理用药原则并未要求医师必须完全遵循说明书。英国既使对医学界专家意见的采信标准作了不同的修正，但始终保持尊重专业意见，对有明显分歧的专业意见更是谨慎对待。

1982 年美国 FDA 发表声明确认了超说明书的合法性：“《食品、药品和化妆品法》没有限制医师如何使用药物，且明确表示‘不强迫医师必须完全遵守官方批准的药品说明书用法’”。之后，FDA 陆续发布相关意见，例如规定药品生产厂商不得主动提供药品在说明书之外的用法的相关资料。

鉴于患者有时需要药品说明书之外的新用法，FDA 要求明确超说明书用药的目的：（1）用药目的仅仅是为了患者的利益而非临床试验或研究；（2）保障患者知情权。美国权威的指导超说明书用药的资料包括

美国医院协会颁布的《药物评价》(Drug Evaluations)、美国药典在线颁布的药品信息和美国医院处方服务机构发布的药品信息, 并进行定期修改更新^[1], 以保证医师可以及时取得药品使用的最新信息。虽然超说明书用法至今在美国仍有争议, 但已逐步形成规范机制。

4 对策与建议

我国 2010 年颁布的《医院处方点评管理规范(试行)》中将“无正当理由超说明书用药”的情形判定为超常处方。有学者认为其可以反向解释为有正当理由超说明书用药不属于超常处方, 表明相关部门正在放宽超说明书用药的限制。相关职能部门应根据我国的实际情况建立符合国情的规范机制。

4.1 确立超说明书用药的权威规范

《侵权责任法》明确规定诊疗行为必须遵守法律法规、部门规章和其他诊疗规范, 这些根本原则无法用于指导细致具体的临床诊疗活动, 修订程序也具滞后性。但“其他诊疗规范”是一个宽松的范围, 针对临床医疗实践发挥着重要作用的大量指南、专家意见、专家共识、指导原则等, 原卫生部未明确其是否属于诊疗规范。笔者认为应由国家卫生和计划生育委员会、CFDA 从法律法规角度明确超说明书用药的概念, 委托授权编写或确认已有的超说明书用药诊疗规范和具体程序等, 例如发文确认具有一定资质的著名学者联合发表的专家共识具有规范效力。鉴于诊疗行为的实践性, 可单项定点试行超说明书用药, 收集信息和总结后再委托编写相关诊疗规范, 并在编写过程中充分听取各方不同意见。

已被确立的权威资料应每年更新, 定期发布药物评估报告, 公布药物的最新信息, 让临床医务人员知悉并遵照, 进行合理安全用药。

4.2 规定法定的鉴定程序

鉴定机构应听从资深临床专家意见, 从医学科学的角度分析具体医疗行为的对错, 对医疗机构陈述的理由予以重视, 将医学界对同种疾病的多种治疗方案进行充分阐述和比较, 从而使法官尊重专业意见, 结合医学行业规则和法律规则, 对司法鉴定和医学会鉴定予以综合评析, 对医疗机构的注意义务和过失进行法律判断。建议先由医患双方协商选择有合法鉴定资质和鉴定权限的鉴定机构, 双方意见不一致时由法庭进行委托, 并设定一定比例的医学会专家与司法专家共同鉴定, 查清诊疗行为的事实真相, 得出相对公平公正的鉴定结果以供参考。

4.3 保障患者的知情同意

超说明书用药可能达不到预期目的, 或可能带来一些已知或未知的不良反应。根据《侵权责任法》第五十五条和《医疗机构管理条例实施细则》第八十八条的规定, 将超说明书用药界定为“特殊检查、特殊治疗”, 实施书面知情同意手续。有文献认为诊疗规范内的超说明书用药可以免去知情同意^[13-14], 但现实中就

有患方持说明书起诉、但因医师未与其签署书面同意书而导致医疗机构败诉的案例。另外知情同意不等于规避法律风险，如果仅是形式上的知情同意，患者并未真正接受治疗方案，就违背了法律的评判逻辑（评判诊疗行为的合法合理性），而超说明书用药并无法理基础，现实案例就有因“特殊告知不足”而认定医方过错。履行告知义务时应向患者详尽说明治疗方案、治疗的必要性、不良反应、可能风险、替代方案的优劣等，应特别告知超说明书用药方面的特殊情况，并签署书面同意书。

4.4 规范医疗行为

医疗机构应制订相应管理制度和流程，医务人员需规范医疗行为，明确用药目的是为了患者的利益，而非试验研究。如确需超说明书用药应有足够依据（如国际专家共识和权威指南推荐），充分考虑药物可能的不良反应、禁忌证和注意事项，并权衡患者的获益大于可能的风险。药事会审批通过的药品可直接按批准方案使用，风险较大的超说明书用药除需经药事会同意外还应提交伦理委员会审批，严格遵循伦理批复的具体用法用量疗程。医疗机构应关注超说明书用药带来的各种风险，做好病历资料记录，更要仔细跟踪观察患者治疗情况，对各种药物不良反应具有高度敏感性和警惕性，在发生不良事件时能合理有效地进行处理。另外，政府可建立和推广超说明书用药的保险基金^[15]。医患双方经充分沟通理解，最大限度减少用药风险，方能化解医患矛盾。

参考文献

- [1] 中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17 (2): 101-103.
- [2] 刘利军, 肖龙华, 李睿, 等. 超说明书用药认识问题及管理对策研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14 (4): 361-364.
- [3] 陈绍辉, 毛颖婕. 关于超说明书用药的法律性质[J]. 医学与法学, 2014, 6 (3): 19-24.
- [4] 冀红. 谈药品说明书标签问题与管理[J]. 中国药事, 1995, 9 (2): 76-79.
- [5] 刘艺平, 江沛, 李焕德, 等. 超说明书用药的法律剖析[J]. 药学服务与研究, 2014, 14 (1): 10-17.
- [6] 全国人大常委会法制工作委员会民法室. 中华人民共和国侵权责任法条文说明、立法理及相关规定[M]. 北京: 北京大学出版社, 2010 : 147-245.
- [7] 唐蕾, 韦炳华, 何秋毅, 等. 超说明书用药的现状及其法律风险[J]. 中国药房, 2014, 25 (45): 4226-4228.
- [8] 邢沫, 郑秋实, 张良辉, 等. 超说明书用药法律评价标准探讨[J]. 中国医院管理, 2015, 35 (3): 47-48.

- [9] 广东省药学会. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识[J]. 今日药学, 2014, 24 (12): 841-843.
- [10] 余明永, 李娜, 刘治家. 医疗损害赔偿纠纷[M]. 北京: 法律出版社, 2010: 89.
- [11] 赵西巨. 医疗诉讼中的医疗专家意见和法官自由裁量: 谁主沉浮?[J]. 法律与医学杂志, 2007, 14 (3): 169-181.
- [12] 张伶俐, 李幼平, 曾力楠, 等. 15 国超说明书用药政策的循证评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12 (4): 426-435.
- [13] 黄亮, 申向黎, 陈力, 等. 正确认识并有效规范超说明书用药行为[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29 (11): 949-951.
- [14] 胡偌碧, 徐春敏, 赵志刚. 超药品说明书用药及其国际经验与思考[J]. 药品评价, 2012, 9 (2): 6-10.
- [15] 江依帆, 赵敏. 超药品说明书用药的相关法律问题[J]. 医学与法学, 2015, 7 (5): 60-66.

不良反应

(此文亦供翻译练习之用)

A Unique Case of Drug Interaction between Ticagrelor and Statin Leading to Acute Renal Failure

Gbeminiyi Samuel¹, Adebayo C. Atanda¹, Alex Onyemeh², Ahmad Awan¹, Oyintayo Ajiboye³

1. Department of Internal Medicine, Howard University Hospital

2. Internal Medicine, Howard University Hospital

3. Public Health, John Hopkins School of Public Health

Cureus 9(8): e1633. DOI: 10.7759/cureus.1633

Abstract

Dual antiplatelet agents and high-intensity statins are frequently used in combination after myocardial infarction. Ticagrelor has the potential of causing acute kidney injury. Rosuvastatin is excreted through the kidneys and dose adjustment is needed in patients with kidney disease. When used in combination, they can

potentiate the toxic effects of each other. We report a case of drug interaction between rosuvastatin and ticagrelor resulting in rhabdomyolysis and acute renal failure necessitating dialysis. This case stresses the importance of monitoring renal function and adjusting the dose of rosuvastatin accordingly in patients with kidney disease.

Categories: Internal Medicine, Cardiology, Nephrology

Keywords: rhabdomyolysis-induced renal failure, ticagrelor, high intensity statin, post myocardial infarction

Introduction

Ticagrelor is a potent antiplatelet drug that, when compared with clopidogrel, was found to significantly reduce the rate of death from vascular causes, myocardial infarction, or stroke without an increase in the rate of overall major bleeding in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. Ticagrelor has shown to cause acute kidney injury, which can lead to elevated levels of rosuvastatin, which is excreted through the kidneys. We present a case of rhabdomyolysis and acute kidney failure caused by the combination of ticagrelor and rosuvastatin. This case highlights the importance of closely monitoring renal functions in patients who are on ticagrelor and adjusting the dose of rosuvastatin accordingly in patients with kidney disease.

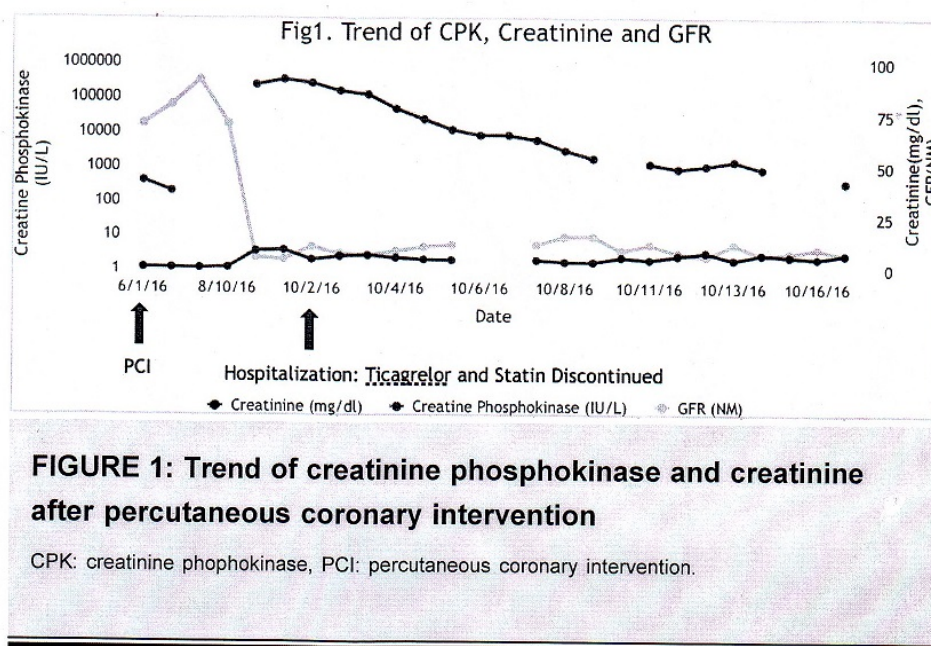
Case Presentation

A 49-year-old African American female with a past medical history of hypertension, diabetes mellitus, discoid lupus, remote history of post-streptococcal glomerulonephritis with complete recovery, and multivessel disease with drug-eluting stent placement presented with generalized weakness of three days duration. Of note, the patient reported compliance with a three day per week rigorous exercise routine at a cardiac rehabilitation center resulting in a 20 lb weight loss in a couple of months after percutaneous coronary intervention. She was transferred to our facility for further care from a neighboring hospital after she presented with a three-day history of diarrhea, abdominal cramps, chest pain, and anuria.

The patient was on lisinopril 20 mg oral daily, metformin 500 mg oral daily, metoprolol tartrate 50 mg oral two times daily, pantoprazole 40 mg oral daily, rosuvastatin 20 mg oral daily, and ticagrelor 90 mg oral daily.

On physical examination, the patient appeared toxic. A cardiovascular examination was normal except for reproducible left chest tenderness. There was an area of ecchymosis and erythema about 6 cm in its widest diameter on the lateral part of the right thigh, where she landed on after a fall due to progressive weakness. The laboratory values at the time of arrival was significant for sodium of 126 mEq/l, blood urea nitrogen of 58 mg/dl, creatinine of 9.1 mg/dl with a baseline creatinine from last admission of 1.0 mg/dl, creatine phosphokinase (CPK) of 238,678 IU/l, myoglobin of 46,208 ng/ml, and troponin of 1.36 ng/ml. The brain natriuretic peptide count was 10,518 pg/ml. The white cell count was 13,500 cells/mm³. The lactic acid level was 2.2 mmol/l, and the significant liver function test done the previous day from the previous hospital admission per their records showed an aspartate aminotransferase count of 2000. The patient was admitted to the medical intensive care unit (MICU) and was managed for rhabdomyolysis. The poor urine output limited the use of intravenous fluid for the management of rhabdomyolysis. Nephrology was consulted for emergent dialysis to manage anuria and rhabdomyolysis.

Peak CPK level was attained on Day 2 of intensive care unit admission at 338,601 IU/ml. The trend of creatinine, glomerular filtration rate, and CPK since the last percutaneous intervention is shown in Figure 1.



Rosuvastatin and ticagrelor were immediately stopped as ticagrelor increased the rosuvastatin to toxic levels

in the body, causing increased hepatic enzyme levels and rhabdomyolysis. The patient was then placed on clopidogrel. Over the next four days, the patient's improvement was significant. The patient had received four hemodialysis sessions and her CPK levels were trending down exponentially. Her urine output improved. She was discharged home on aspirin and clopidogrel with the recommendations to re-evaluate for starting rosuvastatin on outpatient basis after the resolution of acute kidney injury.

Discussion

Ticagrelor blocks the binding of adenosine diphosphate to a specific platelet receptor P2Y₁₂, thereby inhibiting platelet activation^[1]. Ticagrelor is a potent antiplatelet drug, and in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial, when compared with Plavix, was found to significantly reduce the rate of death from vascular causes, myocardial infarction, or stroke without an increase in the rate of overall major bleeding^[2]. Ticagrelor is metabolized through cytochrome 450 (CYP 450) 3A4. Fifty-eight percent of ticagrelor is excreted through the gastrointestinal tract and 27% via urine. Both the first drug and active metabolite have antiplatelet properties allowing for rapid and effective antiplatelet activity^[3].

In the PLATO trial, serum creatinine concentration increased by more than 30% in more than 25.5% of the patients receiving ticagrelor. The exact mechanism leading to worsening renal function is unknown. However, it was found to be more pronounced in patients over 75 years of age, in patients receiving angiotensin receptor inhibitors, and patients with pre-existing renal dysfunction^[2-4].

Ticagrelor and high intensity statins are routinely prescribed in patients with myocardial infarction. Both are metabolized through the cytochrome system. Rhabdomyolysis is a rare but clinically important side effect of statin use, either alone or in combination with drugs that increase the potency of statins^[5]. The metabolism of rosuvastatin appears to be less significant by 3A4 system and it is mostly through the 2C9 enzyme^[6]; because of this, it has less significant drug-drug interactions. The dosage of rosuvastatin should be adjusted in renal failure since its plasma concentration may increase threefold with an estimated glomerular filtration rate less than 30 ml/min^[3].

Ticagrelor by itself doesn't cause rhabdomyolysis, although it does cause worsening of renal function by

unspecified mechanism. It is therefore reasonable to presume that in our patient the worsening renal function led to an increased level of rosuvastatin, which led to rhabdomyolysis and worsening of the kidney function, necessitating dialysis in the acute setting.

Although, ticagrelor can cause worsening of the kidney function, no dose adjustment is required in a patient with renal dysfunction^[7]. However, the dosage of rosuvastatin should be decreased in patients with less than normal glomerular filtration rate. This case report highlights the importance of checking renal functions regularly and adjusting the rosuvastatin dosage accordingly.

Conclusions

Ticagrelor and rosuvastatin are frequently used in combination for the secondary prevention of coronary artery disease especially after an acute coronary syndrome. Clinicians should maintain a high index of suspicion for drug interaction causing rhabdomyolysis, which may be precipitated as well as aggravated by rigorous exercise and dehydration.

Additional Information

Disclosures

Human subjects: Consent was obtained by all participants in this study. Conflicts of interest: In compliance with the ICMJE uniform disclosure form, all authors declare the following: Payment/services info: All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work. Financial relationships: All authors have declared that they have no financial relationships at present or within the previous three years with any organizations that might have an interest in the submitted work. Other relationships: All authors have declared that there are no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

References

1. Foster CJ, Prosser DM, Agans JM, et al.: Molecular identification and characterization of the platelet ADP receptor targeted by thienopyridine antithrombotic drugs. J Clin Invest. 2001, 107:1591–8. 10.1172/JCI12242

2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009, 10:1045–57. 10.1056/NEJMoa0904327
3. van Vuren AJ, de Jong B, Bootsma HP, et al.: Ticagrelor-induced renal failure leading to statin-induced rhabdomyolysis. Neth J Med. 2015, 73:136–8.
4. DiNicolantonio JJ, Serebruany VL: Angiotensin receptor blockers worsen renal function and dyspnea on ticagrelor: a potential ticagrelor-angiotensin receptor blocker interaction. Clin Cardiol. 2012, 35:647–8. 10.1002/clc.22063
5. Mendes P, Robles PG, Mathur S: Statin-induced rhabdomyolysis: a comprehensive review of case reports. Physiother Can. 2014, 66:124–32. 10.3138/ptc.2012-65
6. Olsson AG, McTaggart F, Raza A: Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. Cardiovasc Drug Rev. 2002, 20:303–28. 10.1111/j.1527-3466.2002.tb00099.x
7. Summaria F, Giannico MB, Talarico PG, et al.: Antiplatelet therapy in hemodialysis patients undergoing percutaneous coronary interventions. Nephrourol Mon. 2015, 7:28099. 10.5812/numonthly.28099

药物警戒

第 171 期

加拿大评估列汀类降糖药的心力衰竭风险

加拿大卫生部 2017 年 6 月 15 日发布信息，称其对 DPP-4 抑制剂的心力衰竭风险进行了审查。这项审查是对美国食品药品监督管理局（FDA）发布的一项风险通报的跟进，FDA 称沙格列汀和阿格列汀可能增加心力衰竭的风险，尤其是对于已经存在其他心力衰竭风险因素的患者。

DPP-4 抑制剂又称列汀类药物，是授权在加拿大销售的治疗 2 型糖尿病的处方药。这些药物与适当的饮食疗法和运动疗法一并使用以控制血糖，也可与其他 2 型糖尿病治疗药联合使用。目前，加拿大市场上有 4 种列汀类药物：西他列汀、沙格列汀、利格列汀和阿格列汀。西格列汀是 2008 年在加拿大首次销售的列汀类药物。2015 年 DPP-4 抑制剂处方约有 480 万。

截至评估期间，加拿大卫生部共收到 9 例使用 DPP-4 抑制剂后出现心力衰竭的本地报告，其中 8 例报告中 DPP-4 抑制剂与心力衰竭之间可能存在关联性，5 例涉及西格列汀、2 例涉及沙格列汀、1 例涉及利格

列汀。但是，这 8 例报告包括了可能导致心力衰竭的其他因素，因此难以确认 DPP-4 抑制剂在这些心力衰竭报告中的作用，尤其是在糖尿病患者心力衰竭发生率高于非糖尿病患者的情况下。

2008 年，美国 FDA 要求所有降糖药（包括 DPP-4 抑制剂）制造商开展更多的安全性研究，以评估心血管事件风险。3 种 DPP-4 抑制剂（西格列汀、沙格列汀和阿格列汀）的研究已完成，加拿大卫生部已经进行了审查，而利格列汀的研究将于 2019 年完成。对于 DPP-4 抑制剂是否会使患者因心力衰竭而住院的风险升高，3 项已完成研究的结果并不一致，一些研究发现了相关性，而其他研究未发现。这 3 项研究结果已被添加至西格列汀（2016 年 10 月）、沙格列汀（2016 年 8 月）和阿格列汀（2016 年 4 月）的产品说明书中。

加拿大卫生部还审查了 7 篇已发表的文献，这些文献对有关 DPP-4 抑制剂与心力衰竭风险增高的研究结果进行了荟萃分析。有些研究发现了相关性，而有些未发现。大多数临床试验没有或不能区分不同 DPP-4 抑制剂间相关的风险，因此无法判断不同 DPP-4 抑制剂之间的风险是否存在差异。

在加拿大卫生部进行审查的同时，DPP-4 抑制剂的制造商更新了产品说明书，以纳入关于心力衰竭的风险信息。加拿大卫生部对此评估后认为，最近更新的 DPP-4 抑制剂产品说明书已经准确描述了心力衰竭的潜在风险。

（加拿大卫生部网站）

加拿大警示非那雄胺的肌肉相关潜在严重不良反应风险

2017 年 6 月 22 日加拿大卫生部发布信息，称在接受非那雄胺治疗的患者中，观察到潜在的肌肉相关的严重不良反应风险。非那雄胺在加拿大为处方药，其 5mg 剂量用于治疗和控制非癌性前列腺肥大（良性前列腺增生），并改善与该疾病相关的症状，1992 年在加拿大上市；1mg 剂量用于治疗男性脱发（雄激素性脱发），1998 年上市。

加拿大卫生部重点对非那雄胺的肌肉相关的严重不良事件潜在风险进行了安全性评估，如横纹肌溶解（肌肉疼痛伴随肌肉组织分解以及某些称为肌酸激酶的肌蛋白升高）、肌病（伴随疼痛和肌酸激酶升高的肌肉疾病）以及肌肉疾病如疼痛、无力、萎缩（消耗性）或强直。在本次评估中，加拿大卫生部共收到 11 份怀疑与使用非那雄胺相关的严重肌肉相关的不良反应报告，并对其中 4 例病例进行了进一步评估：1 名患者在接受脱发治疗期间发生肌病，1 名良性前列腺增生患者报告肌肉疼痛，2 名患者发生肌无力（1 名用于治疗脱发，另 1 病例用药原因不明），这些患者中有 3 名患者在停用非那雄胺后恢复（第 4 例病例的结局未知）。在其余 7 份报告中，尚不能确认非那雄胺和不良反应之间的关联性。文献中还报导了 3 例与使用非那雄胺相关的肌肉相关的严重不良反应病例。1 例报告肌痛的病例已排除，因为已知其他因素导致

该疾病。其他 2 例病例报告了肌痛伴随肌酶升高或使用非那雄胺治疗男性脱发后发生了横纹肌溶解。这些患者均在停用非那雄胺后恢复。世界卫生组织药物不良反应数据库中有 508 份怀疑与使用非那雄胺相关的严重肌肉相关不良反应报告，大部分为萎缩、无力、肌痛以及突然、强烈的肌收缩（痉挛），但尚无足够的信息得出非那雄胺可导致肌肉相关不良反应的结论。

加拿大卫生部在上述评估后得出结论，不排除使用非那雄胺导致的肌肉相关的严重不良反应风险的相关性。目前，非那雄胺的产品信息不包括肌肉相关的严重不良反应的潜在风险，建议制造商更新含非那雄胺药物的产品信息，以告知该潜在风险。

（加拿大卫生部网站）

加拿大发布富马酸二甲酯肾损害潜在风险的评估结果

2017 年 6 月 15 日，加拿大卫生部发布信息，公布了对多发性硬化症治疗药物富马酸二甲酯的肾损害潜在风险的评估结果。多发性硬化症是一种日益恶化的疾病，作用机制为免疫系统攻击神经髓鞘，从而阻断了大脑和脊髓与身体其余部分之间的神经信号传递。

富马酸二甲酯（Tecfidera）是一种治疗复发缓解型多发性硬化症的药物，于 2013 年 4 月在加拿大上市，为口服给药的胶囊剂，以处方药进行管理。富马酸二甲酯有助于减少疾病复发次数，并减缓由多发性硬化引起的身体问题。

加拿大卫生部在常规监测时收到 5 份使用富马酸二甲酯导致潜在严重肾损伤（如脱水或肾脏本身损伤）加拿大本地报告。其中 3 份报告的信息不足以证实肾损伤，另外 2 份报告中（1 份报告为死亡结局）富马酸二甲酯与肾损伤可能相关，但其他风险因素（并用药物和脱水）也可以解释这种相关性。

加拿大卫生部随后对生产企业收到的 41 份因使用富马二甲酯引起严重肾损伤的境外报告进行了评估，评估时重点关注肾脏本身或无其他可能引起肾损伤的药物或疾病。经过评估发现 41 份境外报告中有 40 份被排除，另外 1 例报告描述了通过活检证实的肾损伤。虽然上述病例富马酸二甲酯和肾损伤可能相关，但正在使用的另一种药物也可以解释这种相关性。同时，科学文献检索中也未发现有使用富马酸二甲酯患者发生肾损害的病例报告。

加拿大卫生部审查后得出结论，目前几乎没有证据表明肾损伤是由使用富马酸二甲酯引起的。本次审查的结果已反映在产品信息中。加拿大卫生部将继续监测富马酸二甲酯的安全性。

（加拿大卫生部网站）

日本警示卡泊芬净的严重皮肤反应风险

2017 年 4 月 20 日，日本卫生部、劳工和福利部（MHLW）以及药品和医疗器械管理局（PMDA）宣布更新卡泊芬净的药品说明书，将中毒性表皮坏死松解症（TEN）和眼-粘膜-皮肤综合征（Stevens-Johnson 综合征）作为临床显著不良反应纳入产品说明书中。卡泊芬净主要用于治疗疑似由真菌感染引起的发热性中性粒细胞减少以及治疗念珠菌或曲霉菌引起的真菌感染。此次更新是继收到来自日本和其他国家接受卡泊芬净治疗的患者发生 TEN 和 / 或 Stevens-Johnson 综合征的病例，以及公司修订了核心数据表（CCDS）且美国和欧洲修订了药品说明书之后进行的。

WHO 关注列净类降糖药与生殖器瘙痒风险

《世界卫生组织药物通讯》2017 年第 3 期对钠葡萄糖协同转运蛋白-2（SGLT-2）抑制剂与生殖器瘙痒的风险信号进行了关注。

SGLT-2 抑制剂是一类相对较新的口服降糖药（即列净类降糖药），用于单独治疗或与其他药物联合治疗 2 型糖尿病。目前已上市的这类药物有三种：达格列净、卡格列净和恩格列净。生殖器部位发生瘙痒是此类药物的常见的一般不良反应，在药品批准上市时便已经确认。WHO 药品不良反应监测中心（UMC）与荷兰药物警戒中心（Lareb）2016 年 10 月进行的联合信号检测发现，VigiBase（WHO 个例安全性报告全球数据库）报告显示患者经常因该不良反应停用列净类药物。

一名患有 2 型糖尿病和高血压的 71 岁女性患者在接受恩格列净治疗后约 1 个月出现了膀胱炎，此外，这名患者还发生了鹅口疮，出现泌尿生殖区灼热、发红、水疱，以及发生低血糖等非严重事件，患者 5 天内瘙痒加剧至无法耐受。膀胱炎的治疗使用了抗生素和抗真菌软膏；泌尿生殖区症状的治疗使用了某种软膏但效果不佳，又使用了含有少量可的松的软膏轻度缓解了症状。患者停止了恩格列净的使用。另一名 60 岁女性患者在接受达格列净治疗时发生重度瘙痒、疼痛、生殖区发红且无法坐立。患者被诊断为念珠菌感染，并接受了抗真菌软膏治疗。抗真菌软膏未改善症状，患者对事件的应对措施是“自行”停用达格列净。

SGLT-2 抑制剂通过抑制肾脏葡萄糖重吸收从而促进葡萄糖从尿中排泄而发挥作用。研究表明 SGLT-2 抑制剂对降低血糖水平有良好作用，还能降低血压并减轻体重。由于药物的作用与胰岛素分泌和胰岛素作用无关，因此其另一个益处是低血糖的风险较低。然而也正是因为该作用机制，SGLT-2 抑制剂的主要安全性问题之一是尿液中高水平葡萄糖导致生殖器感染风险增加。该安全性问题非常常见，在临床试验中已观察到并对其特征进行了充分描述。生殖器感染大部分为真菌感染，表现为女性霉菌性阴道炎和男性霉菌性龟头炎。估计此类感染影响 5~10% 使用 SGLT-2 抑制剂的患者，更常见于绝经前女性、有生殖器感染病史

的患者和肥胖患者。无证据表明生殖器感染发生率与临床试验中观察到的糖尿量之间存在相关性。此外，在治疗的前几个月感染发生率最高。

截至 2016 年 11 月 6 日, VigiBase 中检索到达格列净、卡格列净和恩格列净总计 99 例个例安全性报告, 包括 MedDRA 首选术语“生殖器瘙痒”。收到的达格列净、卡格列净和恩格列净相关生殖器瘙痒报告分别为 48 例 (48.5%)、31 例 (31.3%) 和 20 例 (20.2%)。患者 67.7% 为女性, 28.3% 为男性。40.4% 的报告来自美洲, 36.4% 来自欧洲, 23.2% 来自亚洲。报告最常见的 MedDRA 首选术语为生殖器灼热感 (9.1%)、尿频 (7.1%) 和排尿困难 (5.1%)。23 例报告来自消费者或非医疗保健专业人员, 其中 8 例归类为“严重”; 25 例报告来自医生, 均未归类为“严重”。此外, 54 例 (54.5%) 报告记录列净类药物于发生不良反应后被停用。

列净类产品特征概要指出, 大多数生殖器感染为轻度至中度, 仅极少导致停药。患者用药须知中指出, 生殖器感染为常见至非常常见, 表现为刺激感、瘙痒、异常分泌物或异味, 未提供患者需因感染就诊的指导信息。

关于该信号的目的是强调某些事件在临床试验背景中可能被描述为非严重, 但可能在上市后期间表现为严重事件, 对患者生活质量的影响程度大到使患者必须停药。建议药品生产企业有必要对如何处置这些事件提供更多指导, 以确保从那些用药获益的患者能够保持其依从性。

药事管理

总局关于修订注射用脂溶性维生素（Ⅰ）等 5 个 品种说明书的公告（2017 年第 140 号）

根据药品不良反应评估结果, 为进一步保障公众用药安全, 国家食品药品监督管理总局决定对复方脂溶性维生素注射剂〔包括注射用脂溶性维生素（Ⅰ）、注射用脂溶性维生素（Ⅱ）、脂溶性维生素注射液（Ⅰ）、脂溶性维生素注射液（Ⅱ）、复方维生素注射液（4）〕说明书【不良反应】、【禁忌】、【注意事项】等项进行修订。现将有关事项公告如下：

一、所有复方脂溶性维生素注射剂生产企业均应依据《药品注册管理办法》等有关规定, 按照复方脂溶性维生素注射剂说明书修订要求（见附件），提出修订说明书的补充申请, 于 2018 年 1 月 31 日前报省级食品药品监管部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在补充申请备案后 6 个月内对所有已出厂的药品说明书及标签予以更换。

各复方脂溶性维生素注射剂生产企业应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好使用和安全性问题的宣传培训，指导医师合理用药。

二、临床医师应当仔细阅读复方脂溶性维生素注射剂说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的效益 / 风险分析。

三、患者应严格遵医嘱用药，用药前应当仔细阅读说明书。

特此公告。

附件：复方脂溶性维生素注射剂说明书修订要求

食品药品监管总局

2017 年 11 月 20 日

复方脂溶性维生素注射剂说明书修订要求

复方脂溶性维生素注射剂产品包括：注射用脂溶性维生素（Ⅰ）、注射用脂溶性维生素（Ⅱ）、脂溶性维生素注射液（Ⅰ）、脂溶性维生素注射液（Ⅱ）、复方维生素注射液（4）。以上产品说明书须按下列要求修改：

一、【不良反应】增加以下内容：

上市后监测到的不良反应/事件为：

全身性损害：寒战，发热，胸痛，乏力。

皮肤及其附件损害：皮疹，瘙痒，出汗，荨麻疹，斑丘疹。

胃肠损害：恶心，呕吐，腹痛，消化不良。

呼吸系统损害：呼吸困难，呼吸急促，咳嗽。

心血管系统损害：心悸，心律失常，紫绀，血压升高。

免疫功能紊乱和感染：过敏性休克，过敏反应。

神经系统损害：头晕，头痛，眩晕。

血管损害和出凝血障碍：潮红，静脉炎。

用药部位损害：注射部位疼痛。

视觉损害：视物模糊，复视。

肝胆损害：血清氨基转移酶升高，碱性磷酸酶升高，胆红素升高。

二、【禁忌】增加以下内容：

1. 对本品任一成分过敏者禁用。

2. 维生素过多症者禁用。

三、【注意事项】增加以下内容：

1. 过敏体质者及肝、肾功能异常者慎用。

2. 注意可能发生的严重过敏反应，使用时应加强监护。使用中出现呼吸困难、呼吸急促、胸闷、心慌、心率加快等，应立即停用，并采取相应的治疗措施。

3. 对于长期接受胃肠外多种维生素作为体内维生素主要来源的患者，应定期监测维生素的浓度，以确定维生素缺乏或过量。

4. 本品长期大量使用应注意产生脂溶性维生素过多综合征。

(注：说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。)

学习园地

偏心给药法 (Eccentric Dose Therapy)

有机硝酸酯(Organic Nitrates, 简称：硝酸酯)是现代使用最为广泛的抗心肌缺血药物，尽管临床应用已长达百余年，但目前仍存在适应证掌握不严格、用药方法不正确、剂型选择不合理以及对耐药性重视程度不够等问题。为进一步规范和指导硝酸酯在临床实践中的应用，中华医学会心血管病学分会和中华心血管病杂志编辑委员会组织国内专家参考国外相关资料结合我国临床实践经验的基础上，经反复讨论共同制定了《硝酸酯在心血管疾病中规范化应用的专家共识》。

硝酸酯的耐药性、发生机制和预防方法

硝酸酯的耐药性(Tolerance)是指连续使用硝酸酯后血液动力学和抗缺血效应的迅速减弱乃至消失的现象。可分为假性耐药(Pseudotolerance)、真性耐药亦称血管性耐药(Vascular Tolerance)以及交叉性耐药(Cross-Tolerance)三类。假性耐药发生于短期(1d)连续使用后，可能与交感-肾素-血管紧张素-醛固酮系统等

神经激素的反向调节和血管容量增加有关。血管性耐药最为普遍，发生于长期(3d 以上)连续使用后引起血管结构和功能的改变，交叉性耐药是指使用一种硝酸酯后，抑制或削弱其他硝酸酯或 NO 供体性血管扩张剂及内源性 NO 等的作用，后两者发生机制相似，可能与血管内过氧化物生成过多以及生物活化/转化过程异常等有关，如巯基耗竭可导致硝酸酯在血管内的生物转化异常而导致耐药。

硝酸酯的耐药现象是困扰其临床使用的最主要问题。任何剂型的硝酸酯使用不正确均可导致耐药，如连续 24h 静脉滴注硝酸甘油，或不撤除透皮贴剂，未以非耐药方式口服几个剂量的硝酸异山梨酯或 5-单硝酸异山梨酯等。早在 1888 年这一现象即被报告，随着硝酸酯的广泛应用，这一问题日益突出，但确切机制目前仍未明确。

硝酸酯一旦发生耐药不仅影响临床疗效，而且可能加剧内皮功能损害，对预后产生不利影响，因此长期使用硝酸酯时必须采用非耐药方法。

由于担心患者夜间出现心肌缺血发作，在临床实践中有些医生采用早晨予患者长效的缓释 5-单硝酸异山梨酯，傍晚再加作用时间较短的消心痛等硝酸异山梨酯药物的做法反而可加剧硝酸酯的耐药性，应予以避免。

预防耐药性的常用方法

硝酸酯耐药现象呈剂量和时间依赖，以及短时间内易于恢复等特点。克服耐药性常采用如下偏心给药方法：(1)小剂量、间断使用静脉滴注硝酸甘油及硝酸异山梨酯，每天提供 8～12h 的无药期。(2)每天使用 12h 硝酸甘油透皮贴剂后及时撤除。(3)偏心方法口服硝酸酯，保证 8～12h 的无硝酸酯浓度期(Nitrate Free Interval)或低硝酸酯浓度期(Nitrate Low Interval)，给药方法可参考下表。上述方法疗效确切，在临床中使用最为广泛。

避免硝酸酯耐药的偏心给药法

药物名称	给药方法
硝酸甘油	
静脉滴注	连续静滴 10～12h 后停药，空出 10～12h 的无药期
透皮贴片	贴敷 10～12h 后撤除，空出 10～12h 的无药期

硝酸异山梨酯

静脉滴注	连续静滴 10~12h 后停药，空出 10~12h 的无药期
口服平片	每天 3 次给药，每次间隔 5h 或每天 4 次给药，每次给药间隔 4h
口服缓释制剂	每天 2 次给药，每次间隔 7~8h

5-单硝酸异山梨酯

口服平片	每天 2 次给药间隔 7~8h
口服缓释制剂	每天 1 次给药

有研究表明，巯基供体类药物、 β 受体阻滞剂、他汀、ACEI 或 ARB 以及胍苯哒嗪等药物可能对预防硝酸酯的耐药性有益，同时其又多是改善冠心病和心力衰竭预后的重要药物。因此提倡合并使用。

在无硝酸酯覆盖的时段可加用 β 受体阻滞剂，钙通道阻滞剂等预防心绞痛和血管反跳效应，心绞痛一旦发作可临时舌下含服硝酸甘油等予以终止。

《硝酸酯在心血管疾病中规范化应用的专家共识》

常用肠内营养制剂

赵金，海淀医院药剂科临床药学士

本期药讯将我院现有的部分肠内营养剂总结归纳如下，以供临床参考：

1. 整蛋白型肠内营养剂（氮源为完整的蛋白质）

商品名	能全力（TPF）	瑞素（TP）	瑞高（TP-HE）	瑞代（TPF-D）
规格	500ml/瓶	500ml/瓶	500ml/瓶	500ml/瓶
能量(kcal/mL)	1	1	1.5	0.9
能量热卡(500ml)	500kcal	500kcal	750kcal	450kcal
主要成分 (每 100 ml)	碳水化合物	12.3g	13.8g	17.0g
	脂肪	3.89g	3.4g	5.8g
	蛋白质	4.0g	3.8g	7.5g
	糖:脂:蛋白供热比	49:35:16	55:30:15	45:35:20
	膳食纤维	1.5g	无	无
	K	135mg	125mg	234mg
	Na	80mg	75mg	120mg
渗透压(mOsm/L)	250	250	300	320

适应症	混悬剂，整蛋白配方，低渣，渗透压较低，对肠道的代偿有较强的刺激作用，适用于消化吸收功能正常或接近正常的患者。	乳剂，较混悬剂口感稍好，整蛋白配方，适用于消化吸收功能正常或接近正常的患者。	乳剂，适用于需要高蛋白、高能量、易于消化的脂肪以及液体入量受限的患者。	乳剂，适用于糖尿病患者补充营养。
配方特点	含 6 种膳食纤维，改善肠道功能，双向调节便秘及腹泻，改善糖耐量，延缓葡萄糖在肠道的吸收，他同样适用于糖尿病患者。	无膳食纤维，渗透压较低。适用于禁用膳食纤维的患者。长期使用时注意膳食的补充。	能量密度大，适用于需要限制入液量（如心、肾功能不全和烧伤）的病人。	含高膳食纤维，碳水化合物来源于缓释淀粉和果糖，有助于降低餐后血糖水平。可降低应激性高血糖的发生。含 Na 较低，长期使用注意补 Na。

注：肠内营养经管喂养宜从少量慢速开始，一般起始速度为 30~50ml/h，若患者能够耐受再逐渐加速，最大速度不超过 120ml/h。

成人日热量需要量约为 2000kcal。

2. 短肽类制剂（氮源为乳清蛋白水解后形成的短肽）

其脂肪来源为中链甘油三酯和长链甘油三酯的 1:1 混和物。主要特点是稍加消化即可完全吸收，无残渣。缺点是口感较差，浓度过高已引起腹泻，部分病人用后腹胀。主要用于肠道吸收功能较差的病人，如短肠综合征。代表产品为白普素。

3. 氨基酸型制剂（氮源为左旋氨基酸）

主要特点是无需消化即可直接吸收，成分明确，无残渣。缺点是口感较差，浓度过高或输注速度过快易导致腹泻，刺激肠功能代偿的作用较弱。主要用于肠功能严重障碍、不能耐受整蛋白和短肽类肠内营养制剂的病人。代表产品为维沃和爱伦多。

1 例硝普钠临床应用引起的思考

李文静 海淀医院药剂科临床药学士

在一次临床查房中，医生在讨论患者病情：患者食管癌术后，术前即有呼吸困难，憋气等症状。既往有高血压病史 2 年，平素控制尚可。否认其他疾病。由于患者术后病情重，给予呼吸机辅助通气，患者血氧饱和度在 95%左右，氧分压也有所下降。术后一直以乌拉地尔泵入降压，血压控制良好。由于患者经济条

件差，医生想换用硝普钠。

临床药师在查阅硝普钠说明书时注意到，对于肺功能不全的患者，可能会加重低氧血症。

为什么硝普钠会引起低氧血症呢？于是临床药师针对这个问题进行了文献检索。

众所周知，硝普钠在临床上用于治疗严重心力衰竭和高血压急症，它是一种强效反应迅速的周围血管扩张剂。其直接扩张静脉作用可以降低左、右心室的前负荷，减轻肺充血从而减少左心室容积和压力。动脉的松弛可以降低周围动脉阻力，减少左心室容积，减轻室壁压力，增加每搏量，减少心肌耗氧量。如果血容量正常或略高，降低周围血管阻力经常会增加每搏量，并轻度降低体循环血压。如果是低血容量状态，硝普钠会导致血压的严重下降和反应性心动过速，所以应用硝普钠时一定要行血流动力学监测。

在临床上使用硝普钠时，对于代偿性高血压如动静脉分流或主动脉缩窄时，禁用硝普钠。硝普钠最主要的并发症是低血压。有的患者可能还会出现头痛、恶心、呕吐和腹部痉挛性疼痛。我们多会注意患者肝肾功能情况，因为对于肝肾功能不全的患者，硝普钠的代谢会出现变化。同时我们也会关注硝普钠氰化物中毒的问题，这是因为硝普钠可迅速代谢为氰化物和硫氰酸盐，氰化物也可以在肝内代谢为硫氰化物或与维生素 B6 合成化合物，硫氰化物可被肾脏代谢。如果肝肾功能不全，或需要量 $>3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ）并且用药超过 72 小时，要注意氰化物或硫氰化物的积累，此时要注意氰化物或硫氰化物的中毒迹象。

依照说明书所述，肺功能不全时，硝普钠可能会加重低氧血症，这种情况是什么原因呢？

首先，心衰时肺部弥散功能受到影响会出现低氧血症，而硝普钠可以通过降低心脏前后负荷，减轻肺部淤血情况改善肺部弥散功能，从而缓解低氧血症。极少数情况下，硝普钠也会引起低氧血症，需要从两方面考虑：

第一，氰化物中毒

硝普钠代谢产物硫氰酸盐及氰化物，可以结合细胞色素氧化酶中的 3 价铁，抑制其转化为 2 价铁，造成细胞内窒息。氰化物中毒导致高铁血红蛋白比例增高，红细胞携氧能力下降。一般情况下不会出现低氧血症，除非到了非常严重的阶段，常见的临床表现为代谢性酸中毒、皮肤淡红色、呼吸浅促、意识丧失、低血压、心动过缓至停止和瞳孔散大。（本病例不存在上述情况）

第二，肺部通气血流比值失调

具体机制为硝普钠可以扩张肺动脉，尤其是低氧区域的血管^[1]， Q_s/Q_t 增加，通气血流比值失衡，导致低氧血症（无二氧化碳潴留）。此类机制的低氧血症一般有两个明显的特点：① 使用硝普钠初期即出现；② 在心衰明显控制，但是反复单纯顽固性低氧血症。对于 COPD 的病人，因为存在血管平滑肌收缩，硝普

钠这种反应相对较弱。

出现以上情况应该怎么处理？就是赶紧撤掉硝普钠！

针对确诊是硝普钠引起的低氧血症的患者，首先建议尽量短时间使用硝普钠，一般不超过 3 天，因为使用时间越长发生低氧血症的机会就越大，并且容易发生氰化物中毒。就本例患者而言，患者术前即有呼吸困难，憋气，肺功能较差的情况。在全麻下行“胸腹腔镜联合食管癌根治术”时，术中出现氧合指数下降，气道痰液较多。术后给予患者气管插管接呼吸机辅助通气，听诊双肺呼吸音粗，可闻及哮鸣音及痰鸣音，由专科大夫间断给予纤维支气管镜吸痰治疗。患者氧合情况不佳，且合并肺部感染。整体肺部情况差，可能会加重患者低氧血症的发生。硝普钠对肺动脉系统有扩张作用，可以改变肺病患者（例如肺炎、急性呼吸窘迫综合征）缺氧性肺血管收缩，但这可以加重肺内分流，导致新的低氧血症。因此不建议给予患者硝普钠。另外，虽然硝普钠价格较低，但对临床的疗效以及后续的治疗可能会产生不良影响。就药物经济性来讲，虽然无法与乌拉地尔做出准确比较，硝普钠的后续救治问题可能会花费更多。

最终医生为避免不良事件发生，未改用硝普钠。

这件事给我很深的体会，那就是临床药师在参与临床查房时，不仅要密切关注患者情况，认真思考病情，而且要结合患者病情、所用药物特点对患者用药进行分析。要对药物的适应症、用法用量、禁忌症、不良反应、药物相互作用等都要掌握，并且要知其然而知其所以然。有不明白的问题要及时查阅指南、文献，综合分析具体情况，给出个体化的给药方案，才能更好地辅助临床工作。临床药师的工作才刚刚起步，任重而道远，只有坚持不懈努力，才能精准掌控临床合理用药的精髓，更好地为服务于临床。

参考文献：

1. 王家和，成文聪，张炳熙. 鼻内窥镜手术患者硝普钠控制性降压期间肺内分流的变化[J]. 中华麻醉学杂志, 2006, 26(6):501-503.
2. Gamble J, Hamilton P. Preventing pulmonary shunting complications from nitroprusside: using a decision tree[J]. Dimensions of Critical Care Nursing Decn, 1995, 14(1):27.

科室文化

不忘初心，牢记使命为人民



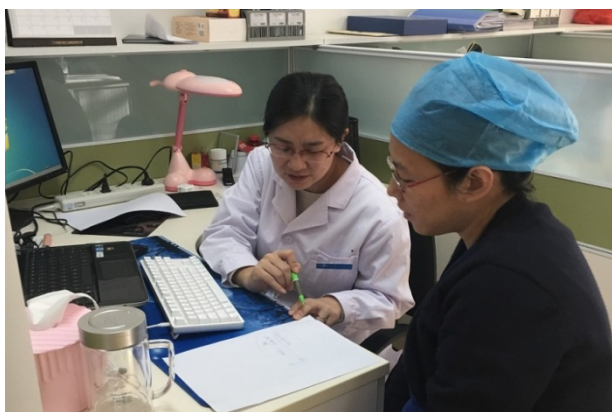
继往开来，迎接建院七十年



完善自我，改革路上挑重担

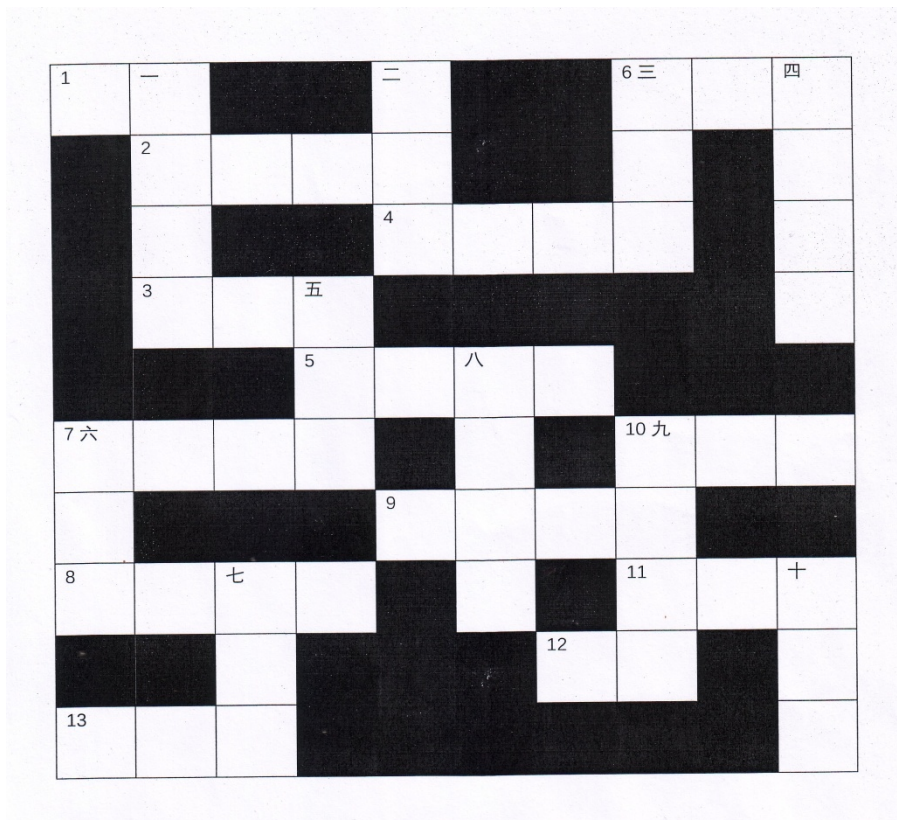


全面出击，迎接挑战永争先



休闲益智

填字游戏：



横向：

- 1、药物商品名，降糖药，属噻唑烷二酮类抗糖尿病药，通过提高胰岛素的敏感性而有效地控制血糖。
- 2、药物商品名，本品作为肠外营养的磷补充剂，用以满足人体每天对磷的需要。
- 3、药物通用名，抗真菌药，乳膏剂用于手癣、足癣、体癣、股癣、花斑糠疹(俗称花斑癣、汗斑)及皮肤念珠菌病。
- 4、药物商品名，根据 WHO 和 CFDA 提出的癌痛治疗三阶梯方案的要求，本品是治疗重度癌痛的代表性药物。
- 5、药物通用名，本品为橙红色疏松块状物或粉末，属于半合成的萘环类抗癌药。
- 6、药物商品名，属口服磺脲类降糖药。适用于食物、运动疗法及减轻体重均不能满意控制血糖的非胰岛素依赖型糖尿病。
- 7、药物通用名，本品为吡拉西坦的类似物，可改善老年性痴呆和记忆障碍症患者的记忆和学习功能。
- 8、药物通用名，用于恶性肿瘤溶骨性骨转移引起的骨痛。
- 9、药物通用名，改善慢性动脉硬化性闭塞症引起的慢性溃疡、疼痛、发冷及间歇性跛行等症状。

10、药物通用名，用于由皮真菌、酵母菌及其他真菌引起的皮肤、指(趾)甲感染和酵母菌和革兰阳性细菌引起的阴道感染。

11、药物商品名，预防胎儿先天性神经管畸形，妊娠期、哺乳期妇女预防用药。

12、药物商品名，本品属噻唑烷二酮类口服抗糖尿病药，为高选择性 PPAR γ 激动剂，通过提高胰岛素敏感性而控制血糖。

13、药物通用名，用于原发性血小板减少性紫癜，再生障碍性贫血，白细胞减少症，亦可用于银屑病。

纵向：

一、药物通用名，降糖药，属噻唑烷二酮类抗糖尿病药，通过提高胰岛素的敏感性而有效地控制血糖。

二、药物商品名，复方制剂，用于支气管哮喘和喘息性支气管炎，以及其它呼吸系统疾病引起的咳嗽、咳痰、喘息等症状。

三、药物商品名，用于治疗高血压危象，重度和极重度高血压以及难治性高血压，用于控制围手术期高血压。

四、药物通用名，本品为局麻药及抗心律失常药，主要用于浸润麻醉、硬膜外麻醉、表面麻醉及神经传导阻滞。

五、药物通用名，是一种与苯二氮卓类有关的咪唑吡啶类催眠药物，用于偶发性失眠症，暂时性失眠症。

六、药物通用名，用于治疗由脆弱拟杆菌、狄氏拟杆菌、卵园拟杆菌、多形拟杆菌、普通拟杆菌、梭状芽胞杆菌、真杆菌、消化球菌和消化链球菌、幽门螺杆菌、黑色素拟杆菌、梭杆菌、CO₂ 噬组织菌、牙龈类杆菌等敏感厌氧菌所引起的多种感染性疾病。

七、药物通用名，分类属于其它抗生素，对革兰阳性菌、阴性菌均有杀菌作用。

八、药物通用名，是一种高选择性的 β ₁-肾上腺受体阻滞剂，无内在拟交感活性和膜稳定活性且无明显的负性肌力效应。

九、药物通用名，本品是长效的组胺 H₁ 受体拮抗剂，适用于成人或 12 岁以上的儿童所患的荨麻疹等皮肤过敏症状、季节性过敏性鼻炎(花粉症)及常年性过敏性鼻炎。

十、药物商品名，是一种有效的、口服活性的选择性血管紧张素-II 受体（AT₁ 亚型）拮抗剂，赛诺菲生产。

杂志征文

欢迎投稿，地址：北京市海淀区医院药剂科临床药学 107 室，电话：82693357

邮箱：mudan2888@163.com



海淀医院门诊、急诊大楼

北京市海淀区医院药讯（双月刊）

《药 讯》

2017年 第6期

责任编辑：张慧英

地 址：北京市海淀区中关村大街29号

邮 编：100080

电 话：010-82619999-1761